

**QUINOLINECARBOXYLIC ACID DERIVATIVE****Patent number:** JP1294680**Publication date:** 1989-11-28**Inventor:** KISE MASAHIRO; KITANO MASAHIKO; OZAKI MASAKUNI; KAZUNO KENJI; MATSUDA MASATO; SHIRAHASE ICHIRO; SEGAWA JUN**Applicant:** NIPPON SHINYAKU CO LTD**Classification:**- **international:** A61K31/47; C07D513/04- **european:****Application number:** JP19880263568 19881019**Priority number(s):** JP19880263568 19881019; JP19870281550 19871107**Report a data error here****Abstract of JP1294680**

**NEW MATERIAL:** The quinolinecarboxylic acid derivative of formula I [R<1> is H, alkyl or (substituted) phenyl; R<2> is H or alkyl; R<3> is H, halogen or alkoxy] and its salt. **EXAMPLE:** 6-Fluoro-1-methyl-7-[4-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl]-1-piperazinyl]-4-oxo-4H-[1,3]thiazeto[3,2-a]quinoline-3-carboxylic acid ethyl ester. **USE:** It has antibacterial activity and is useful as a remedy for various infectious diseases. It exhibits the effect against Gram-positive bacteria and Gram-negative bacteria and is easily absorbed by oral administration. It has low toxicity and is effective for the remedy of systemic, urinary and biliary infections. **PREPARATION:** The compound of formula I can be produced according to the reaction formula by reacting a compound of formula II with a compound of formula III in a solvent in the presence of a base at -5 deg.C - room temperature.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開  
 ⑫ 公開特許公報 (A) 平1-294680

⑤ Int. Cl.  
C 07 D 513/04

識別記号 庁内整理番号  
7822-4C※

⑥公開 平成1年(1989)11月28日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全8頁)

⑦発明の名称 キノリンカルボン酸誘導体

⑧特 願 昭63-263568

⑨出 願 昭63(1988)10月19日

優先権主張 ⑩昭62(1987)11月7日 ⑪日本(JP) ⑫特願 昭62-281550

⑫発明者 黄瀬 正博 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社内

⑫発明者 北野 正彦 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社内

⑫発明者 尾崎 正邦 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 日本新薬株式会社内

⑪出願人 日本新薬株式会社 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

⑫代理人 弁理士 片岡 宏

最終頁に続く

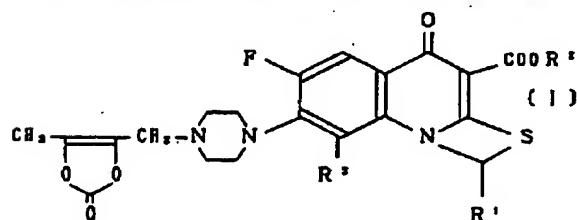
明 永田 審

1. 発明の名称

キノリンカルボン酸誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 次の一般式(I)で表されるキノリンカルボン酸誘導体及びその生理学的に許容される塩。



式中、R¹は、水素、アルキル、又は置換若しくは無置換のフェニルを表し、R²は、水素又はアルキルを表し、R³は、水素、ハロゲン、又はアルコキシを表す。

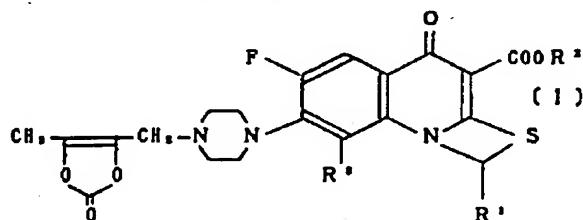
3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明は、抗菌作用を有し、各種感染症の治療剤として有用な新規キノリンカルボン酸誘導体に

関する。

更に詳しくは、本発明は次の一般式(I)で表されるキノリンカルボン酸誘導体及びその生理学的に許容される塩に関する。



式中、R¹は、水素、アルキル、又は置換若しくは無置換のフェニルを表し、R²は、水素又はアルキルを表し、R³は、水素、ハロゲン、又はアルコキシを表す。

【従来の技術】

現在、グラム陰性菌による感染の治療剤としての合成抗菌剤としては、ナリジキシ酸、ピロミド酸、ピベミド酸、エノキサシン(AT-2266)、オフロキサシン(DL-8280)等が広く用いられている。しかし、これらは近年増加しつつありしかも難治

性疾患である慢性緑膿菌感染症やグラム陽性菌感染症の治療に対しては満足すべきものではない。この問題を解決するために各種化合物が合成され多数の特許出願がなされている。

本発明者らも種々の化合物を合成し、優れた抗菌作用を有するキノリンカルボン酸を見いだし、既に特許出願した（特願昭62-079993号）。

#### 【発明が解決しようとする課題】

かかる抗菌剤は、優れたものではあるが、そのバイオアベイラビリティについて必ずしも満足のゆくものではない。

本発明者らはこれらの点を克服すべく研究を続行する過程で、著しく上記を緩和するバイオアベイラビリティを有する化合物群に到達し本発明を完成するに至った。

従って、本発明の目的は、前記既存の合成抗菌剤より著しく優れたバイオアベイラビリティを有する新たな医薬品を開発しようとする点にある。

#### 【課題を解決するための手段】

本発明化合物は、文献未記載の新規化合物であ

り、その化学構造上の特徴は、

- ①2-メルカブトキノロン骨格の窒素原子と硫黄原子の間で形成する環がチアゼチジン環であること、
- ②キノリン骨格の6位がフッ素で、7位がH-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルピペラジンで置換されていること、

の2点にある。

一般式〔I〕においてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>で示されるアルキルとしては、直鎖又は分枝状の炭素数1～4の低級アルキルが好ましく、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等を挙げることができる。

R<sup>1</sup>で示されるフェニルの置換基としては、1～数個のハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を挙げることができる。とりわけ、フッ素が好ましい。

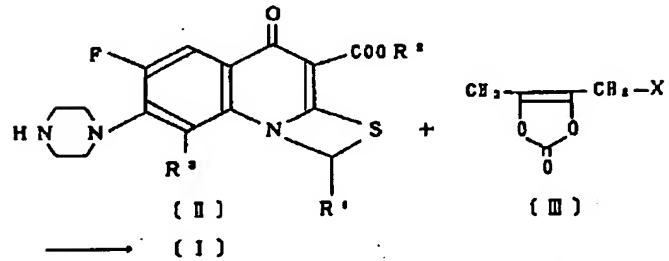
R<sup>2</sup>で示されるアルコキシとしては、直鎖又は分枝状の、炭素数1～4の低級アルコキシが好ましく、例えば、メトキシ、エトキシ、n-ブロボキ

シ、イソブロボキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等を挙げることができる。

ハロゲンとしては、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素等を挙げができるが、とりわけフッ素が好ましい。

本発明に含まれる化合物〔I〕の塩としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等の鉱酸の塩、辛酸、酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、メタノスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、カソファースルホン酸等の有機酸の塩、ナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩等を挙げができる。

本発明化合物は、例えば、次の方針により製造することができる。



（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は前記と同じ。Xはハロゲンを表す。）

式〔II〕の化合物と〔III〕で示される化合物とを無溶媒下又は反応に不活性な溶媒中、塩基（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン等）の存在下に通常-20～80℃、特に好ましくは-5℃～室温付近で反応させ、〔I〕を製造する。

溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジグライムのようなエーテル類等非プロトン性溶媒が好ましい。

〔III〕の使用量は、〔II〕1モルに対して等モル量ないじ過剰量がよい。反応時間は、出発原料、

溶媒、塩基の種類やその量、反応温度によって異なるが、通常は2~20時間でよい。

以上の方針によって製造した化合物がエステル（R<sup>2</sup>がアルキル）である場合は、所望により加水分解してカルボン酸（R<sup>2</sup>が水素）に変換することができる。本加水分解反応は、大過剰の酸（例、硫酸、発煙硫酸、塩酸、臭化水素酸、臭化水素酸／酢酸、クロルスルホン酸、ポリリン酸等）、好ましくは10~20倍量の酸を溶媒として、室温~110℃で行う。又は2~30倍量（好ましくは5~10倍量）の1~5%水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムの含水アルコール（メタノール、エタノール、プロパンノール、ブタノール（好ましくはtert-ブタノール）】溶液中、室温~60℃で攪拌することによっても加水分解することができる。

また、エステルを10~100倍量の所望するエステルに対応するアルコール中で、触媒量の濃硫酸の存在下60~150℃、好ましくは100~110℃で加熱攪拌することにより所望のエステル体に変換することができる。

好ましくは0.5%~90%含有する医薬組成物として、人を含む動物に投与される。

担体としては、固体、半固体、又は液状の粘着剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、経口投与、組織内投与、局部投与（経皮投与等）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。例えば、経口投与が特に好ましい。

感染症治療剤としての用量は、年齢、体重、等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明の有効成分量として、1日あたり、50~1000mg/ヒトの範囲が、好ましくは、100mg~300mg/ヒトの範囲が一般的である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日2~3回に分割して投与することが望ましい。

また、カルボン酸（R<sup>2</sup>が水素）の場合は、必要によりエステル化してエステル（R<sup>2</sup>がアルキル）に変換することができる。本エステル化反応は、それ自体公知のエステル化、例えば、塩化チオニルとアルコール、アルコールと縮合剤（例、ジシクロカルボジイミド）、又はアルキルハライドとアルコラート等により行うことができる。また、カルボン酸の場合は、自体公知の方法により物理上許容される塩の形（例、ナトリウム、カリウム）にして用いることもできる。

原料化合物〔Ⅱ〕と〔Ⅲ〕は、公知の化合物であり、特開昭62-079993号、特開昭57-203067号の明細書にそれぞれ記載されている。

かくして生成される目的化合物〔I〕は、自体公知の手段、例えば、濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、結晶化、再結晶、分離、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物はそのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば0.1%~99.5%、

#### 【実施例】

以下に本発明化合物の製造に関する実施例、及び本発明化合物の試験例を掲げて、本発明を更に詳しく説明する。

#### 実施例1

6-フルオロ-1-メチル-7-(4-(S-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ビペラジニル)-4-オキソ-4H-(1,3)チアゼト(3,2-a)キノリン-3-カルボン酸 エチルエステル

6-フルオロ-1-メチル-4-オキソ-7-(1-ビペラジニル)-4H-(1,3)チアゼト(3,2-a)キノリン-3-カルボン酸 エチルエステル 3.88g、炭酸水素カリウム 1.23g を、N,N-ジメチルホルムアミド 20mlに懸濁し、氷冷下、4-ブロモメチル-5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン 2.38g を滴下し、3時間攪拌する。反応後、50℃にて減圧下に溶媒を留去し、残渣を少量のメタノールを含むクロロホルムにて抽出した。抽出液を水洗し乾燥した後、溶媒を留去し、残渣をカラムクロ

マトグラフィー（クロロホルム-メタノール/シリカゲル）にて精製して、目的化合物3.32gを得た。融点 241~243°C (分解)。

元素分析値 (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S)

計算値 (%) C : 56.43 H : 4.94 N : 8.58

実測値 (%) C : 56.13 H : 4.99 N : 8.26

IR (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>) : 1820, 1720 (カルボニル)。

NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) (ppm)

1.51(3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, t), 2.31(3H, CH<sub>3</sub>-, s),  
2.35(3H, -CH<sub>2</sub>-, d), 3.40~4.30(8H, ピペラジン環プロトン, m), 4.55(2H, -CH<sub>2</sub>-, s),  
4.65(2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, q), 6.51(1H, -CH<sub>2</sub>-, q),  
7.05(1H, 8位プロトン, d), 8.11(1H, 5位プロトン, d)

#### 実施例 2

6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸

シ, d), 8.15(1H, 5位プロトン, d)

#### 実施例 3

6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸 塩酸塩

実施例 2 で得た化合物 500mg をクロロホルムに溶解し、33% 塩酸/メタノール 0.5mL を加える。析出する結晶を濾取する。少量のメタノール、続いてエーテルで洗浄し、減圧乾燥して目的化合物 470mg を得た。融点 234~237°C (分解)。

元素分析値 (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S)

計算値 (%) C : 47.24 H : 4.72 N : 7.87

実測値 (%) C : 47.54 H : 4.59 N : 7.77

#### 実施例 4

6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸 メタンス

6-フルオロ-1-メチル-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸 2.5g、炭酸水素カリウム 1.52g を、N,N-ジメチルホルムアミド 40 mL に懸滴し、冰冷下4-ブロモメチル-5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン 1.52g を滴下し、3時間攪拌する。反応後、60°C にて減圧下に溶媒を留去し、残渣を氷水中にあけ、不溶物を濾取し、水洗、風乾して、粗結晶をクロロホルム-メタノール (10:1) 混液で再結晶する。目的化合物 2.05g を得た。融点 138~140°C (分解)。

元素分析値 (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S · 1/2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) C : 51.32 H : 4.79 N : 8.55

実測値 (%) C : 51.39 H : 4.94 N : 8.30

IR (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>) : 1815, 1700

NMR (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D) (ppm)

2.13(3H, -CH<sub>2</sub>-, t), 2.35(3H, -CH<sub>2</sub>-, d),  
3.40~4.30(8H, ピペラジン環プロトン, m),  
4.55(2H, -CH<sub>2</sub>-, s),  
6.55(1H, -N-, q), 7.05(1H, 8位プロト

#### ルホン酸塩

実施例 3 と同様にして目的化合物を得た。

融点 230~233°C (分解)。

元素分析値 (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S)

· CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H · 1/2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) C : 45.20 H : 4.66 N : 7.19

実測値 (%) C : 45.14 H : 4.50 N : 7.01

#### 実施例 5

6-フルオロ-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-1-フェニル-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸

6-フルオロ-4-オキソ-1-フェニル-7-(1-ピペラジニル)-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸 3.0g、炭酸水素カリウム 0.88g を、N,N-ジメチルホルムアミド 50 mL に懸滴し、冰冷下、4-ブロモメチル-5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン 1.69g を滴下し、3時間攪拌する。反応後、内容物を氷水中に注ぎ析出する結晶を濾取し水洗、減圧乾燥し得られる粗

結晶をクロロホルム-エタノールで再結晶する。目的化合物 1.3g を得た。融点 201~202°C (分解)。

元素分析値 (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · 1/2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) C : 58.15 H : 4.41 N : 7.82

実測値 (%) C : 58.10 H : 4.31 N : 7.80

IR (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>) : 1810, 1710

NMR (CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD) (ppm)

2.25(3H, <sup>CH<sub>3</sub></sup>, s),

3.00~4.30(8H, ピペラジン環プロトン, m),

4.42(2H, <sup>CH<sub>2</sub></sup>, s),

6.43(1H, 8位プロトン, d), 7.25(1H, <sup>CH<sub>2</sub></sup>, s),

7.53(5H, ph, s), 8.08(1H, 5位プロトン, d)

#### 実施例 6

6-フルオロ-7-(4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-1-フェニル-4H-(1,3)チアゼト(3,2-a)キノリン-3-カルボン酸エチルエステル

6-フルオロ-4-オキソ-1-フェニル-7-(1-ビ

4.65(2H, COOCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, q)

6.45(1H, 8位プロトン, d), 7.28(1H, <sup>CH<sub>2</sub></sup>, s),

7.55(5H, ph, s), 8.10(1H, 5位プロトン, d)

同様にして、以下の化合物を得た。

#### 実施例 7

6,8-ジフルオロ-7-(4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-4H-(1,3)チアゼト(3,2-a)キノリン-3-カルボン酸

融点 255°C (分解)。

元素分析値 (C, H, F, N, O, S)

計算値 (%) C : 51.61 H : 3.68 N : 8.03

実測値 (%) C : 51.92 H : 3.85 N : 8.57

質量分析 (C, H, F, N, O, S), M<sup>+</sup> : 465

#### 実施例 8

6,8-ジフルオロ-1-メチル-7-(4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-4H-(1,3)チアゼト(3,2-a)キノリン-3-カルボン酸

融点 168~171°C。

ペラジニル)-4H-(1,3)チアゼト(3,2-a)キノリン-3-カルボン酸エチルエステル 3.0 g, 硫酸水素カリウム 0.82 g を、N,N-ジメチルホルムアミド 50 mL に懸濁し、氷冷下、4-ブロモメチル-5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン 1.58 g を滴下し、3時間攪拌する。反応後、内容物を氷水中に注ぎ析出する結晶を撈取する。クロロホルムに溶解し、水洗、減圧乾燥して得られる油状の残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/メタノール-クロロホルム(1:50))にて精製する。目的化合物 2.47 g を得た。融点 223~226°C (分解)。

元素分析値 (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · 1/2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) C : 59.99 H : 4.85 N : 7.50

実測値 (%) C : 60.10 H : 5.04 N : 7.34

NMR (CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD) (ppm)

1.54(3H, COOCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, t), 2.25(3H, <sup>CH<sub>3</sub></sup>, d),  
2.28(3H, -CH<sub>3</sub>, s),  
3.10~4.20(8H, ピペラジン環プロトン, m),  
4.47(2H, <sup>CH<sub>2</sub></sup>, s),

元素分析値 (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · 1/2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) C : 51.64 H : 4.13 N : 8.60

実測値 (%) C : 51.47 H : 3.92 N : 8.46

質量分析 (C, H, F, N, O, S), M<sup>+</sup> : 479

#### 実施例 9

6,8-ジフルオロ-7-(4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-1-フェニル-4H-(1,3)チアゼト(3,2-a)キノリン-3-カルボン酸

融点 160~161°C (分解)。

元素分析値 (C, H, F, N, O, S)

計算値 (%) C : 57.61 H : 3.81 N : 7.76

実測値 (%) C : 57.26 H : 3.97 N : 7.64

質量分析 (C, H, F, N, O, S), M<sup>+</sup> : 541

#### 実施例 10

6,8-ジフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-7-(4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-4H-(1,3)チアゼト(3,2-a)キノリン-3-カルボン酸

質量分析 ( $C_{18}H_{20}FN_2O_4S$ ) , M<sup>+</sup> : 559  
実施例11

6,8-ジフルオロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ビペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸

質量分析 ( $C_{18}H_{20}FN_2O_4S$ ) , M<sup>+</sup> : 577  
実施例12

6,8-ジフルオロ-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ビペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸

質量分析 ( $C_{18}H_{20}FN_2O_4S$ ) , M<sup>+</sup> : 577  
実施例13

6-フルオロ-8-メトキシ-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ビペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸

質量分析 ( $C_{18}H_{20}FN_2O_4S$ ) , M<sup>+</sup> : 515  
実施例14

6-フルオロ-8-メトキシ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ビペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸

融点 158~159°C.

元素分析値 ( $C_{18}H_{20}FN_2O_4S$ )

計算値 (%) C : 53.76 H : 4.51 N : 8.55

実測値 (%) C : 53.47 H : 4.64 N : 8.69

質量分析 ( $C_{18}H_{20}FN_2O_4S$ ) , M<sup>+</sup> : 529  
実施例15

6-フルオロ-8-メトキシ-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ビペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸

質量分析 ( $C_{18}H_{20}FN_2O_4S$ ) , M<sup>+</sup> : 591  
試験例

以下に本発明化合物の代表例についてその有用

性を示す菌種試験の結果を示す。

#### 1. 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定

試験法：日本化学会標準法（日本化学会誌 29 (1) 76~79(1981) 参照）に準じて寒天平板希釈法で MIC を測定した。即ち、感受性測定用ブイヨンを用い、37°C で 18 時間培養した菌液を、同培地で 10<sup>6</sup> CFU/瓶に希釈する。これをミクロプランターで薬剤含有感受性測定用寒天培地に接種し、37°C で 18 時間培養した後 MIC を測定した。比較対照薬物としてオフロキサシンを用いた。結果を表 1 に示す。本発明化合物は、緑膿菌をはじめ、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して極めて強力な抗菌活性を示した。

表 1

菌株	MIC ( $\mu g/ml$ )	
	本発明物	対照
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC-1 黄色ブドウ球菌	0.1	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23 溶血連鎖球菌	0.39	1.56
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type I 肺炎球菌	0.39	1.56
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633 枯草菌	0.05	0.1
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2 大腸菌	0.0125	0.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632 肺炎桿菌	0.0125	0.05
<i>Serratia marcescens</i> -IFO 3736 セラチア菌	0.2	0.78
<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849 プロテウス菌	0.025	0.39
<i>Shigella flexneri</i> 2a EM-10 赤痢菌	0.0125	0.025
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO-3445 緑膿菌	0.2	1.56

本発明物は実施例 2 の化合物を、対照はオフロキサシンを、それぞれ表す。

## 2. マウス感染に対する治療効果

試験法：大腸菌 (E.coli KC-14)、綠膿菌 (P. aeruginosa E-2) を、5%ムチンに懸濁して、その0.5mlを ddY系雄性マウス（体重約20g、4週令、1群10匹）の腹腔内に接種した。接種菌量は、大腸菌は  $5.1 \times 10^4$  CFU/マウス、綠膿菌は  $7.5 \times 10^4$  CFU/マウスである。薬物は、腹接種の2時間後に1回経口投与し、1週間後の生存率よりED<sub>50</sub>をプロビット(Probit)法により求めた。比較対照薬物としてオフロキサシンを用いた。結果を表2に示す。

表2

化合物 (実施例番号)	ED <sub>50</sub> (mg/マウス)	
	大腸菌	綠膿菌
1	----	0.354
2	0.0078	0.154
3	0.0078	0.125
4	0.0078	0.125
8	0.0078	0.125
14	0.0152	0.427
オフロキサシン	0.011	0.692

本発明化合物は、マウス感染症に対して強力な治療効果を示した。

## 【効果】

以上の事実から明らかなように、本発明化合物は、綠膿菌はいうに及ばず、グラム陽性菌、グラム陰性菌のいずれにも既存の抗菌剤と比べてはるかに少ない用量で効果を示し、広範囲の抗菌スペクトルを有する。

しかも、既存の薬物に比べて経口投与後の吸収性が良く、速やかに活性本体に変換され、良い治療効果を示した。

また、本発明化合物の毒性は極めて低い。従って、本発明化合物は全身感染症、又は尿路感染症若しくは胆道感染症のような局所感染症の治療剤としてヒトを含む哺乳動物において安全に用いることができる。

出願人 日本新薬株式会社  
代理人 弁理士 片岡 宏

## 第1頁の続き

④Int. Cl.  
// A 61 K 31/47  
(C 07 D 513/04  
285:00  
221:00)

識別記号 ADZ  
府内整理番号

④発明者 敷野 慶二	京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地	日本新薬株式会社内
④発明者 松田 真人	京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地	日本新薬株式会社内
④発明者 白波瀬 一朗	京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地	日本新薬株式会社内
④発明者 堀川 純	京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地	日本新薬株式会社内

## 手 続 捷 正 客

昭和63年11月7日 適

特許庁長官 殿

1. 事件の表示 63-243568

昭和63年10月19日付提出の特許願(1)

(頒布通知未受領)

2. 発明の名称

キソリンカルボン酸誘導体

3. 特許出願人

住所 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

名称 (415) 日本新薬株式会社

取締役社長 阿萬 英昭

4. 代理人

居所 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

日本新薬株式会社内

氏名 (6136) 弁理士 片岡 宏



5. 捷正命令の日付

(自発)

6. 捷正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄



## 7. 捷正の内容

(1) 明細書第7頁第10行の「又は比2~30倍量  
(好ましく)から同頁第15行の「脱水すること  
によっても加水分解することができる。」までの  
文を削除する。

(2) 明細書第20頁下から5行目に、  
「-4-オキソ-4H-」とあるのを、  
「-4-オキソ-1-フェニル-4H-」に訂正する。

以上